Dexametasona para tratamento de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2

Julho/2020

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE e Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES

NOTA TÉCNICA

ASSUNTO: dexametasona para tratamento de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Dexametasona

Indicação na bula: Tratamento de condições nas quais os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores dos corticosteroides são desejados, especialmente para tratamento intensivo durante períodos mais curtos.

Pergunta: Dexametasona é eficaz, efetiva e segura no tratamento de pacientes com COVID-19?

Evidências e discussão: Os corticosteroides exercem sua atividade anti-inflamatória e imunossupressora interferindo em diferentes etapas da regulação do sistema imune. A atividade anti-inflamatória dos corticosteroides é multifatorial, resultando ao final do processo em inibição da síntese de prostaglandinas e das ciclo-oxigenases 1 e 2, potencializando, portanto, o efeito anti-inflamatório. Por suas propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias, os corticosteroides foram prescritos para pacientes infectados, com SRAG com condição pulmonar grave, com o objetivo de reduzir o processo inflamatório associado à produção exacerbada de citocinas, o edema pulmonar, e o dano alveolar; melhorando, consequentemente, a hipóxia e reduzindo o risco de falência respiratória. Resultados preliminares de um ECR com mais de quatro mil pacientes, demonstraram que aqueles em suporte respiratório tratados com dexametasona apresentaram benefício em relação à mortalidade em 28 dias. No entanto, *tal benefício foi observado apenas no grupo que recebeu suporte de oxigênio*, não sendo observada vantagem do tratamento entre os que não recebiam. Quanto à hospitalização, mais pacientes do grupo dexametasona receberam alta no 28º dia.

Conclusão: Até o momento, as evidências disponíveis quanto ao uso de corticosteroides apresentaram benefícios para pacientes graves, com necessidade de suporte de oxigênio. Não foram localizadas evidências que possam recomendar o uso da dexametasona para pacientes com sintomas moderados e leves, bem como para prevenção da infecção por SARS-CoV-2.

I. CONTEXTO

Coronaviroses

Os coronavírus consistem de uma grande família de vírus conhecidas por causarem doenças do trato respiratório superior leves a moderadas, como o resfriado comum.[1,2] Foram isolados pela primeira vez em 1937 e descritos em 1965 pela sua aparência se assimilar a uma coroa.[3] Nas últimas décadas, no entanto, novas espécies de coronavírus, emergentes de animais - evento chamado de transbordamento - infectaram humanos, causando doenças graves e levando milhares à morte.[2] Foram os casos do SARS-CoV, causador da síndrome respiratória aguda grave (do inglês Severe Acute Respiratory Syndrome - SARS), em 2002, e do MERS-CoV, causador da síndrome respiratória do Oriente Médio (do inglês Middle East Respiratory Syndrome - MERS), em 2012.[1,3–5] SARS e MERS contaram mais de 10.000 casos nas últimas duas décadas, com mortalidade 10% e 37%, respectivamente.[6] O SARS-CoV-2 é a sétima espécie conhecida dos coronavírus que causam infecções em humanos.[1] A COVID-19, mais recente doença causada pelo SARS-CoV-2, teve seus primeiros casos reportados em dezembro de 2019, na província de Wuhan, na China.[5] A condição foi classificada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS), e contava com mais de 10 milhões de casos no mundo até 2 de julho de 2020, e uma taxa de mortalidade de 4,8%.[7]

COVID-19

Os sintomas de pacientes infectados por SARS-CoV-2 variam de sintomas brandos a insuficiência respiratória grave com insuficiência múltipla de órgãos. De acordo com a literatura, os pacientes podem ser classificados em assintomáticos, com sintomas brandos, moderados, grave e críticos (**Quadro 1**).

Quadro 1. Classificação de pacientes com COVID-19

Assintomáticos	Teste de ácido nucleico COVID positivo. Sem sintomas e sinais clínicos, imagem do tórax é normal
Brandos	Sintomas de infecção aguda do trato respiratório superior (febre, fadiga, mialgia, tosse, dor de garganta, coriza, espirros) ou sintomas digestivos (náusea, vômito, dor abdominal, diarreia)
Moderados	Pneumonia (febre frequente, tosse) sem hipoxemia óbvia, TC de tórax com lesões.
Graves	Pneumonia com hipoxemia (SpO2 <92%)
Críticos	SRAG. Pode ter choque, encefalopatia, lesão miocárdica, insuficiência cardíaca, disfunção da coagulação e lesão renal aguda.

Fonte: tradução livre de Yuki et al., 2020[8]
TC: Tomografia Computadorizada
SRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave

Síndrome Respiratória e inflamação

Suspeita-se que o SARS-CoV-2, assim como SARS-CoV e MERS-CoV, suprima as respostas antivirais do interferon-gama (IFN-γ) do tipo no estágio inicial da infecção, levando a uma replicação viral não controlada. Esse mecanismo leva a um influxo de neutrófilos e monócitos/macrófagos, resultando na hiperprodução de citocinas pró-inflamatórias que podem danificar o tecido pulmonar, causando pneumonia e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).[9,10] Pacientes com COVID-19 mostraram taxas elevadas de leucócitos, achados respiratórios anormais e aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias no plasma.[1]

II. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1. **Nome da tecnologia:** Dexametasona
2. **Princípio ativo:** Dexametasona
3. **Registro na ANVISA:**

☐ Sim, para esta indicação.

☐ Sim, para outra indicação. Citar: Tratamento de condições nas quais os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores dos corticosteroides são desejados, especialmente para tratamento intensivo durante períodos mais curtos. Indicações específicas incluem alergopatias, doenças reumáticas, dermatopatias, oftalmopatias, endocrinopatias, pneumopatias, hemopatias, doenças neoplásicas, estados edematosos, edema cerebral, doenças gastrointestinais, meningite, triquinose, prova diagnóstica da hiperfunção da adrenocortical.

☐ Não.

A dexametasona foi desenvolvida em 1957[11] e recebeu seu primeiro registro na agência americana Food and Drug Administration em 1958.[12] No Brasil, segundo registros disponíveis no site da Anvisa, a primeira publicação de bula da dexametasona data do ano de 1976.[13]

4. **Mecanismo de ação**

Corticoides

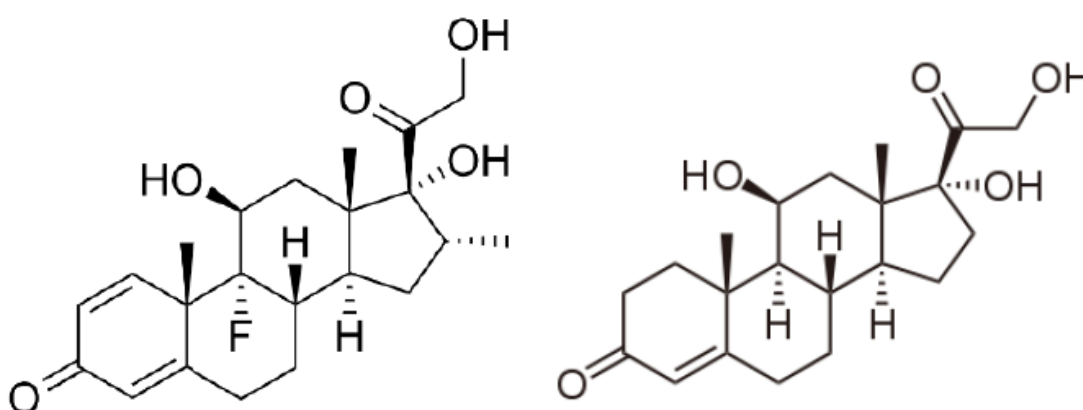
Os medicamentos corticosteroides são os derivados sintéticos dos hormônios esteroides, produzidos pelas glândulas adrenais. Duas principais classes de corticosteroides, os glicocorticoides e os mineralocorticoides, estão envolvidas em uma ampla variedade de processos fisiológicos, sendo os glicocorticoides principalmente relacionados a aspectos de resposta imune e regulação da inflamação.[14] A partir da década de 50, diferentes características estruturais essenciais para as atividades biológicas dos esteroides naturais foram elucidadas. O cortisol, principal glicocorticoide endógeno, apresenta em sua estrutura química com três ciclohexanos e um anel

pentano.[15] A partir dessa estrutura base, então, vários análogos do cortisol foram sintetizados; e a posição da modificação química determinou o nível de atividade glicocorticoide/mineralocorticoide.[16] Por exemplo, a cortisona é derivada do cortisol por substituição de uma hidroxila por uma carbonila no carbono 11; ao passo que a adição de uma ligação dupla entre os carbonos 1 e 2 da molécula de cortisol resulta na prednisolona, que por sua vez é transformada em metilprednisolona por metilação no carbono da posição 6.[15]

Os corticosteroides exercem sua atividade anti-inflamatória e imunossupressora interferindo em diferentes etapas da regulação do sistema imune, sendo sua atividade predominantemente direcionada à imunidade celular.[17] Acredita-se que os corticosteroides se ligam aos receptores glicocorticoides distribuídos em todo o corpo humano, inibindo a apresentação de antígenos, a produção de citocinas e a proliferação de linfócitos.[17] A atividade anti-inflamatória dos corticosteroides é multifatorial, resultando ao final do processo em inibição da síntese de prostraglandinas e das ciclo-oxigenases 1 e 2, potencializando portanto o efeito anti-inflamatório.[17,18]

Dexametasona

A dexametasona é um corticosteroide sintético fluoretado amplamente utilizado para tratar diferentes condições clínicas, como doenças reumáticas, endócrinas, dermatológicas, oftálmicas, gastrointestinais, respiratórias, dentre outras.[14] A molécula da dexametasona foi desenvolvida em 1957[11] apresenta semelhanças com a estrutura da hidrocortisona e da prednisolona, análogas do hormônio produzido pelas glândulas suprarrenais: Cortisol (**Figura 1**). A dexametasona tem ação quase puramente glicocorticoide, com maior ação anti-inflamatória quando comparada aos demais derivados de cortisol, e também maior tempo de meia-vida.[14]

Figura 1. Cortisol e Dexametasona, respectivamente.

5. **Corticoides e coronaviroses**

Na literatura, os relatos sobre o uso de corticosteroides no contexto de infecções graves por coronavírus são diversos e controversos. Por suas propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias, os corticosteroides foram prescritos para pacientes infectados, com SRAG com condição pulmonar grave, com o objetivo de reduzir o processo inflamatório associado à produção exacerbada de citocinas, o edema pulmonar, e o dano alveolar; melhorando, consequentemente, a hipóxia e reduzindo o risco de falência respiratória.[11,19] Nesse cenário, a literatura indica que em pacientes com doença grave, o uso de corticosteroides parece retardar o tempo de decaimento da carga viral de pacientes com SARS-CoV ou MERS e não parece ter efeito sobre a mortalidade em pacientes infectados por MERS.[20,21] Com relação à hospitalização, as evidências indicam que o uso dos corticosteroides aumentou o tempo de hospitalização em indivíduos infectados por coronavírus, e não teve resultado na necessidade de ventilação invasiva.[21] Cabe-se destacar, ainda, que a variação importante no regime de tratamento - diferentes doses, posologias, tempos de tratamento e vias de administração - faz com que as evidências apresentadas sejam, em sua maioria, inconclusivas.[22]

III. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Pergunta de pesquisa: Dexametasona é eficaz, efetiva e segura no tratamento de pacientes com COVID-19?

Quadro 2. Pergunta estruturada utilizada para elaboração da síntese de evidência

P	**População**	Pacientes com COVID-19
I	**Intervenção**	Dexametasona
C	**Comparação**	Terapia suporte/sintomática ou não intervenção
O	***Outcomes* (Desfechos)**	Mortalidade, tempo de internação, alteração dos níveis de PCR, tempo até intubação, necessidade de ventilação mecânica

A busca de evidências foi realizada no dia 02/07/2020 nas bases de dados MEDLINE via PubMed, The Cochrane Library, Embase e BioRxiv/MedRxiv. Os termos e resultados da busca encontram-se no Apêndice A. Foram recuperados dois estudos acerca do uso de dexametasona em pacientes com COVID-19: uma série de casos[23] e um relato preliminar de um Ensaio Clínica Randomizado (ECR)[24].

- **Estudos recuperados**

Horby et al. (2020)[24] estão conduzindo o estudo RECOVERY, um ECR estabelecido para testar uma variedade de potenciais tratamentos para pacientes hospitalizados com COVID-19. Mais de 11.500 pacientes foram incluídos em 176 hospitais do National Health Service (NHS) no Reino Unido. Os pacientes hospitalizados foram considerados elegíveis para o estudo se tivessem suspeita clínica ou confirmação por achados laboratoriais de infecção por SARS-CoV-2. Além disso, não deviam ter histórico médico que pudesse levar o paciente a ter risco significante durante o ensaio. De 11.320 pacientes randomizados entre 19 de março e 8 junho de 2020 foram elegíveis 9.355.

Ao final, 2.104 pacientes foram randomizados para receber 6mg de dexametasona (oral ou intravenosa) uma vez ao dia, durante 10 dias, mais tratamento convencional e 4.321 para o grupo recebendo apenas tratamento convencional (o restante foi randomizado para outros grupos de tratamento). A idade média dos participantes foi de 66,1 anos e 36% do sexo feminino. No momento da randomização, 16% estavam recebendo ventilação mecânica invasiva ou membrana de oxigenação extracorpórea, 60% recebiam oxigênio (com ou sem ventilação não invasiva) e 24% nenhum. Dos pacientes recebendo dexametasona, 95% receberam pelo menos uma dose, e mediana de duração do tratamento foi de seis dias. No grupo tratamento convencional, 7% dos pacientes receberam dexametasona.

No desfecho primário mortalidade em 28 dias, 21,6% dos pacientes do grupo dexametasona foram a óbito enquanto 24,6% do grupo tratamento convencional (RR 0,83, IC 95% 0,74 - 0,92; p< 0,001). Dentre os pacientes recebendo ventilação mecânica invasiva, 94 dos 324 pacientes que tomaram dexametasona morreram, em comparação com 278 dos 683 que receberam tratamento suporte padrão (RR 0,65; IC95% 0,51 a 0,82; p =0,0003). Entre os pacientes que receberam oxigênio, 275 dos 1279 que tomaram dexametasona morreram, em comparação com 650 dos 2604 que receberam tratamento padrão (RR 0,80; IC95% 0,70 a 0,92; p = 0,002). No entanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes que não precisavam de suporte respiratório (RR 1,22; IC95% 0,93 - 1,61) (**Figura 2**).

Figura 2. Mortalidade em 28 dias nos subgrupos de pacientes

a) All participants (n=6425)
RR 0.83 (95% CI 0.74−0.92)
p<0.001
Mortality, %
Usual care
Dexamethasone
Days since randomization

b) No oxygen received (n=1535)
RR 1.22 (95% CI 0.93−1.61)
p=0.14
Mortality, %
Dexamethasone
Usual care
Days since randomization

c) Oxygen only (n=3883)
RR 0.80 (95% CI 0.70−0.92)
p=0.002
Mortality, %
Usual care
Dexamethasone
Days since randomization

d) Invasive mechanical ventilation (n=1007)
RR 0.65 (95% CI 0.51−0.82)
p<0.001
Mortality, %
Usual care
Dexamethasone
Days since randomization

Fonte: Horby et al., 2020

Quanto ao tempo de hospitalização, os pacientes do grupo dexametasona tiveram uma mediana de 12 dias e tratamento convencional 13. No 28º dia, 64,6% dos pacientes do grupo dexametasona receberam alta do hospital 61,1% do grupo de tratamento convencional (RR 1,11, IC95% 1,04 - 1,19; p= 0,002).

Entre os que não estavam em ventilação mecânica invasiva na linha de base, 5,2% do grupo dexametasona vs 7,1% receberam ventilação mecânica invasiva (RR 0,76; IC95% 0,61 - 0,96; p = 0,021) e 20,2% do grupo dexametasona e 21,6% do grupo tratamento padrão foram a óbito (RR 0,91; IC 95% 0,82 - 1,01; p = 0,07).

Selvaraj e colaboradores (2020)[23] realizaram uma série de casos com o uso oportuno e a curto prazo de corticosteroides sistêmicos em pacientes hospitalizados com insuficiência respiratória hipóxica devido à infecção por SARS-CoV-2. Esta série de casos incluiu 21 pacientes com COVID-19 confirmado, que foram atendidos entre 16 de abril e 16 de maio de 2020 pela equipe do Hospital Miriam, em Providence, Rhode Island, nos Estados Unidos da América (EUA). Os pacientes foram tratados com dexametasona, isoladamente ou em associação a outras terapias investigativas. Um caso confirmado foi definido como um teste de PCR positivo para SARS-CoV-2 em uma amostra nasofaríngea testada pelo laboratório do Hospital Miriam ou do Departamento de Saúde de Rhode Island.

Os pacientes foram estratificados por risco, com base na gravidade da doença clínica, nos níveis de Proteína C Reativa (PCR) e nas necessidades de oxigênio. Os casos moderados da doença incluíram pacientes com elevação moderada da PCR (50 a 200 mg/L) e necessidade de oxigênio de 2 a 6 L/min no momento da entrada no estudo. Os pacientes com doença grave incluíram pacientes com PCR maior que 200 mg/L e necessitando de mais de 6 litros de oxigênio. O tratamento com dexametasona foi administrado nos pacientes com doença moderada a grave, conforme os seguintes critérios: pacientes com doença moderada com um aumento de pelo menos 30% na PCR dentro de 36 horas da admissão e aumento das necessidades de oxigênio; todos os pacientes com doença grave com evidência de aumento na necessidade de oxigênio. Todos os pacientes selecionados foram investigados quanto à presença de infecções bacterianas secundárias como causa provável do aumento dos níveis de PCR. Embolia pulmonar e disfunção cardíaca foram excluídas como prováveis causas de piora da hipóxia em todos os pacientes selecionados.

Os pacientes selecionados, de acordo com os critérios acima, receberam 4 mg de dexametasona três vezes ao dia por dois dias, seguidos por 4 mg duas vezes ao dia por dois dias e depois 4 mg uma vez ao dia por dois dias, totalizando seis dias de tratamento. Os pacientes foram acompanhados enquanto estavam hospitalizados. Aqueles que eram elegíveis e já estavam envolvidos em ensaios clínicos para remdesivir ou plasma convalescente continuaram com a terapia. A hidroxicloroquina com ou sem azitromicina foi administrada a pacientes que não preenchiam os critérios para os estudos acima e apresentavam sinais de deterioração clínica e não tinham contraindicações para o uso de ambos os medicamentos.

Para os desfechos primários foram avaliados o escalonamento do atendimento (encaminhamento aos cuidados intensivos), progressão da insuficiência respiratória chegando à necessidade de ventilação mecânica e mortalidade. Os desfechos secundários incluíram alterações nos níveis de PCR e no tempo de permanência no hospital.

Dos 21 pacientes positivos para SARS-CoV-2, 61,9% eram do sexo masculino, com idade média de 60 ± 15,77 anos, Índice de Massa Corporal (IMC) médio de 28,68 ± 9,46 kg/m^2 e com comorbidades, sendo a mais comuns diabetes mellitus e hipertensão arterial. O número médio de dias após o início dos sintomas até a internação foi de oito dias. Os níveis médios de PCR diminuíram significativamente após o início da dexametasona de 129,52 para 40,73 mg/L no momento da alta. Houve uma redução de 77,98% nos níveis máximos de PCR após o início da dexametasona. A dexametasona foi interrompida precocemente em um paciente devido à hiperglicemia. Alta hospitalar foi observada em 71% dos pacientes, com um tempo médio de permanência observado de 7,8 dias. Nenhum paciente foi encaminhado à unidade de terapia intensiva, nem apresentou necessidade de ventilação mecânica. Dois pacientes tiveram hipoxemia persistente.

IV. EVIDÊNCIAS COMPLEMENTARES

De forma a complementar às evidências descritas acima, foi realizada uma revisão de literatura e foram encontrados alguns estudos avaliando o uso dos corticosteroides para o tratamento da SRAG, SARS e MERS.

- **Dexametasona para SRAG**

Villar et al. (2020)[25] conduziram um ECR, multicêntrico, em 17 UTI na Espanha. Os pacientes elegíveis tinham mais de 18 anos de idade, estavam intubados e com ventilação mecânica, com início agudo da SRAG, infiltrados pulmonares bilaterais em exame de imagem do tórax, ausência de hipertensão atrial esquerda/insuficiência cardíaca esquerda; e hipoxemia. Entre março de 2013 e dezembro de 2018, 277 pacientes foram incluídos no estudo - 139 foram randomizados para o grupo dexametasona e 138 para o grupo controle. Os pacientes do grupo dexametasona receberam uma dose de 20 mg uma vez ao dia por via intravenosa (IV) do primeiro ao quinto dia, sendo reduzida para 10 mg uma vez ao dia do sexto ao décimo dia. As principais causas da SRAG nos pacientes foi pneumonia (53%) e sepse (24%). Durante os 10 dias do tratamento com dexametasona, o tempo mediano que os pacientes receberam o tratamento foi de 10 dias [intervalo interquartil (IQR) 6 - 10]. Nenhum paciente retornou para UTI após receber alta. Os pacientes no grupo dexametasona tiveram mais dias livre de suporte ventilatório do que o grupo controle [12,3 dias, (Desvio Padrão) DP 9,9 e 7,5 DP 9,0; respectivamente, $p<0,0001$]. Nos 28 dias após a randomização, 19 pacientes (12 no grupo dexametasona e sete no grupo controle) tiveram falha de extubação e foram reintubados ou reconectados à ventilação mecânica (caso tivessem traqueotomia). Nos 60 dias após a randomização, 21% dos pacientes no

grupo dexametasona e 36% no grupo controle morreram (p= 0,0047). A maioria dos óbitos ocorreu na UTI (19% do grupo dexametasona e 31% no grupo controle).

A duração da ventilação mecânica nos que sobreviveram na UTI foi menor no grupo dexametasona do que no controle (14,3 dias, DP 13,3 nos recebendo dexametasona e 20,2 dias, DP 14 no controle; p= 0,0004). Pacientes no grupo dexametasona tiveram menor escore de avaliação de falência de órgãos relacionada à sepse (SOFA) já no terceiro dia de tratamento (6,6 DP 3,5 no grupo dexametasona e 8,0 DP 3,7 no grupo controle) e maior PaO2/FiO2 no sexto dia do que o grupo controle (218,9 DP 85,1 no grupo dexametasona e 192,0 DP 78,6 no grupo controle). Os principais eventos adversos reportados no estudo foram hiperglicemia e novas infecções (pneumonia ou sepse), que não apresentaram diferença estatisticamente significante entre os dois grupos (p= 0,33 em hiperglicemia e p=0,75 em novas infecções).

- **Corticosteroides em SARS**

Long et al. (2016)[26] realizaram uma coorte histórica para avaliar o uso dos glicocorticoides (GC) nos pacientes com SARS. Foram coletados dados de 5.327 casos diagnosticados de SARS clinicamente, através de registros médicos. Os critérios diagnósticos para a inclusão dos pacientes foram: febre; imagem do tórax com evidência de consolidação com ou sem sintomas respiratórios, como tosse ou falta de ar; histórico de exposição a um caso de índice suspeito de SARS ou contato direto com uma pessoa que adoeceu após a exposição a um caso. Os casos graves foram definidos como os pacientes que tiveram pelo menos uma das quatro condições a seguir: respiração superior a 30/min; pressão parcial de oxigênio superior a 70 mmHg; saturação de oxigênio no sangue inferior a 93%; pontuação no esterno maior ou igual a 2 pontos. Para avaliar o efeito dos GC em termos da relação dose-resposta, considerou 4 mg de metilprednisolona (MP) = 0,75 mg de dexametasona = 20 mg de hidrocortisona.

Com a transformação, a dosagem de MP foi adotada como dosagem padrão (1 mg de GC é igual a 1 mg de MP). O desfecho avaliado foi o tempo de sobrevida para os GC em geral, definido como o número de dias desde a admissão até a morte ou alta. Na análise de sobrevida usando a curva de Kaplan-Meier, os resultados mostraram diferenças estatisticamente significativas na taxa de sobrevida dos pacientes. Aqueles que não usaram o GC tiveram maior sobrevida que a dos pacientes que usaram antes dos 50 dias de admissão, enquanto após os 50 dias, a taxa de sobrevida dos pacientes que não usaram o GC foi menor que a dos que usavam. Na análise multivariada da regressão de Cox, observou-se que o uso do GC prolongou significativamente o período de sobrevida dos casos clínicos (p = 0,03) e o risco de morte caiu 63% (HR: 0,37, IC 95%: 0,24-0,56) e 43% (HR: 0,57, IC 95%: 0,37-0,86), para doses médias diárias de 0 a 80 mg/dia e 80 a 160 mg/dia, respectivamente. As doses iniciais, doses médias nos primeiros três dias, doses

máximas diárias e doses acumuladas não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes níveis para doses diárias médias de 0 a 80 mg/dia e 80 a 160 mg/dia, respectivamente. A análise de subgrupos dos casos graves e não graves mostrou que o uso de GC em casos graves pode prolongar significativamente o tempo de sobrevida (p = 0,00), o mesmo não ocorre em casos não graves (p = 0,58). Em casos não graves, pacientes com dose acumulada entre 3000 mg e 6000 mg tiveram maior tempo de sobrevida (p= 0,01), enquanto pacientes com dose média diária maior que 160 mg apresentaram maior risco de morte, 1,42 vezes maior (p = 0,02).

● **Corticosteroides em MERS**

Arabi et al (2017)[27] analisaram dados de um estudo retrospectivo multicêntrico realizado em 14 hospitais da Arábia Saudita. Os dados foram coletados por meio de formulários padronizados de relatórios de casos do International Severed Agute Respiratory and Emerging Infection Consortium. Foram incluídos na análise pacientes com MERS admitidos em UTI entre setembro de 2012 e outubro de 2015. Pacientes que estavam em uso crônico de corticosteroides antes do agravamento da doença foram excluídos da análise. Pacientes positivos para MERS-Cov tiveram amostras de acompanhamento coletadas uma a duas vezes por semana com o intuito de avaliar a depuração do RNA para o controle da infecção. Todos os pacientes incluídos na análise utilizaram corticosteroides sistêmicos (hidrocortisona, metilprednisolona, dexametasona ou prednisolona). Os autores avaliaram como desfecho primário todas as causas de mortalidade em 90 dias e como desfechos secundários mortalidade na UTI e tempo de permanência na UTI e no hospital.

Um total de 309 pacientes com MERS cumpriram os critérios de elegibilidade para o estudo. Desses, apenas 151 (48,9%) pacientes foram tratados com corticosteroides. De acordo com os autores, os pacientes que foram tratados com corticosteroides apresentaram maior probabilidade de ter uma ou mais comorbidades do que os pacientes que não utilizaram corticosteroides (132 de 151 [87,4%] em comparação com 115 de 158 [72,8%], P=0,001), incluindo diabetes com complicações crônicas, doença pulmonar e doença cardiovascular. A hidrocortisona foi o corticosteroide mais frequentemente administrado (103 de 151 [68,2%] pacientes), seguido pela metilprednisolona (61 de 151 [40,4%]), prednisolona (20 de 151 [13,2%] e dexametasona (9 de 151 [6%]). A terapia com corticosteroides foi iniciada com um tempo mediano de três dias (1–7 dias) a partir da admissão na UTI. A mediana da dose máxima diária equivalente a hidrocortisona foi de 300 mg (200-400 mg), com duração mediana de sete dias (4-14 dias). Durante a permanência na UTI, os pacientes que utilizaram corticosteroides receberam ventilação mais invasiva, ventilação oscilatória de alta frequência, óxido nítrico, bloqueadores neuromusculares, vasopressores,

transfusão de sangue, terapia de substituição renal e receberam mais ribavirina e interferon do que os pacientes que não receberam corticoide.

Pacientes que receberam corticosteroides em comparação com aqueles que não receberam tiveram maior mortalidade em 90 dias (112 de 151 [74,2%] em comparação com 91 de 158 [57,6%]; P = 0,002), maior tempo de permanência na UTI (tempo mediano de 12,5 dias [8-23] em comparação com sete dias [5-13]; P=0,0001) e maior tempo de internação (tempo mediano de 21 dias [13-38] em comparação com 15 dias [8-30]; P = 0,0006). De acordo com os autores, após ajuste para as variáveis de linha de base, utilizando regressão logística multivariável, a terapia com corticosteroides foi associada a maior mortalidade em 90 dias (OR ajustado 1,87; IC 95%, 1,02–3,44; P = 0,04). No entanto, utilizando o modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox, considerando exposições temporárias, com ajuste para as variáveis de linha de base, a terapia com corticosteroides não foi associada à diferença de mortalidade (FC ajustada 1,20; IC95%, 0,88-1,63; P = 0,24).

Ademais, o modelo de regressão de Cox, de acordo com os autores, não demonstrou associação significativa do uso de corticosteroides com o tempo até a depuração do RNA do MERS-CoV (aHR, 1,06; IC95%, 0,61-1,84; P = 0,84). No entanto, usando a modelagem estrutural marginal de riscos proporcionais de Cox, a terapia com corticosteroides foi associada a um atraso significativo na depuração do RNA MERS-CoV (aHR, 0,35; IC 95%, 0,17-0,72; P = 0,005). A análise de sensibilidade restrita aos centros que repetiram RT-PCR em mais de 50% de seus pacientes (11 de 14 centros, 168 pacientes) demonstrou uma associação semelhante (aHR, 0,33; IC 95%, 0,15-0,72; P = 0,005). A associação do início tardio da terapia com corticosteroides (após sete dias) e a depuração do RNA MERS-CoV não foi estatisticamente significante.

V. RECOMENDAÇÕES E PROTOCOLOS

A Sociedade Brasileira de Infectologia recomendou, baseada em resultados preliminares não publicados do estudo RECOVERY, o uso da dexametasona via oral ou intravenosa (6 mg, uma vez ao dia por dez dias) em pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica ou que necessitem de oxigênio fora da UTI. Concomitantemente, ressaltou que corticosteroides não devem ser utilizados para as formas leves ou moderadas de COVID-19 devido à falta de evidências do benefício, que em pacientes com broncoespasmo, desencadeado por qualquer virose respiratória, incluindo o COVID-19, o uso do corticosteroide, caso necessário, deve ser avaliado individualmente pelo médico responsável. Ademais, a Sociedade Brasileira de Infectologia não recomendou a automedicação e o uso profilático de corticosteroides para COVID-19 devido aos seus efeitos colaterais.[28]

VI. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O SARS-Cov-2 é a terceira espécie de coronavírus que passam de animais para humanos, causando doença. Assim como SARS e MERS, a COVID-19 desencadeia um estado hiperinflamatório, podendo levar à pneumonia e SRAG. Pelas propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias dos corticosteroides, que reduzem o processo inflamatório associado à produção exacerbada de citocinas, eles foram prescritos para tratar pacientes com SARS e MERS previamente. Para a COVID-19, resultados preliminares de um ECR demonstraram que pacientes em suporte respiratório tratados com dexametasona apresentaram benefício em relação à mortalidade em 28 dias. No entanto, tal benefício foi observado apenas no grupo que recebeu suporte de oxigênio, não sendo observada vantagem do tratamento entre os que não recebiam. Quanto à hospitalização, mais pacientes do grupo dexametasona receberam alta no 28º dia.[24] É importante ressaltar que este é um resultado preliminar, relatado em um pre-print, requerendo ainda avaliação por pares antes de ser publicado em um jornal. Além do estudo RECOVERY, outros quatro ECR estão em andamento no momento para avaliar a dexametasona em pacientes com COVID-19.

Nas evidências complementares, foram encontrados estudos avaliando o uso de corticosteroides para tratar a SRAG, SARS e MERS. O estudo de Villar et al. avaliou a dexametasona em pacientes com SRAG de início agudo (não relacionada a SARS e MERS). Os pacientes em uso de dexametasona ficaram mais tempo livre de ventilação do que os do grupo controle, no entanto 19 pacientes (12 no grupo dexametasona e sete no controle) tiveram que ser reintubados nos 28 dias após a randomização. A mortalidade em 60 dias foi maior no grupo controle.[25] Em pacientes com SARS, o uso de glicocorticoides foi associado a maior sobrevida e menor risco de morte. No entanto, quando estratificado por casos graves e não graves, apenas os graves apresentaram significância estatística no aumento da sobrevida.[26] Em Arabi et al., pacientes com MERS que receberam corticosteroides tiveram maior mortalidade em 90 dias e maior tempo de internação. Entretanto, na regressão de Cox, a terapia com corticosteroides não foi associada à diferença significante de mortalidade. Quanto ao atraso na depuração viral, as análises divergem nos resultados.[27]

Diante do apresentado, constata-se que há uma divergência nas evidências disponíveis sobre o uso de corticosteroides para tratamento dos coronavírus anteriores ao SARS-Cov-2. Ao mesmo tempo que foi observado um benefício para pacientes graves com SARS, para MERS aqueles que usaram corticosteroides apresentaram maior mortalidade. Para COVID-19, o ECR disponível até o momento mostra benefícios para pacientes mais graves.

Quanto aos esquemas terapêuticos relatados especificamente para a dexametasona, estes são muito variáveis, tanto em relação à dose utilizada, quanto à via de administração. Para tratamento da SRAG e COVID-19, os estudos preconizaram uma duração de 10 dias.[24,25]

VII. CONCLUSÃO

Até o momento, as evidências disponíveis quanto ao uso de corticosteroides apresentaram benefícios para pacientes graves, com necessidade de suporte de oxigênio. Não foram localizadas evidências que possam recomendar o uso da dexametasona para pacientes com sintomas moderados e leves, bem como para prevenção da infecção por SARS-CoV-2.

VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rothan, H. A. & Byrareddy, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J. Autoimmun. 109, 102433 (2020).
2. National Institutes for Health (NIH). National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Coronaviruses. (2020). Available at: https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses.
3. Lima, C. M. A. de O. Information about the new coronavirus disease (COVID-19). Radiol. Bras. 53, V–VI (2020).
4. Singh, A. B. & Singh, N. Novel Coronavirus (nCoV): a Bitter Old Enemy in a New Avatar. SN Compr. Clin. Med. (2020). doi: 10.1007/s42399-020-00373-2
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human Coronavirus Types. (2020). Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html.
6. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 395, 497–506 (2020).
7. Dong, E., Du, H. & Gardner, L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. Lancet Infect. Dis. 20, 533–534 (2020).
8. Yuki, K., Fujiogi, M. & Koutsogiannaki, S. COVID-19 pathophysiology: A review. Clin. Immunol. 215, 108427 (2020).
9. De Lucena, T. M. C., da Silva Santos, A. F., de Lima, B. R., de Albuquerque Borborema, M. E. & de Azevêdo Silva, J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev. 14, 597–600 (2020).
10. Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A. & Ng, L. F. P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat. Rev. Immunol. 20, 363–374 (2020).
11. Bunim, J. J., Black, R. L., Lutwak, L., Peterson, R. E. & Whedon, G. D. Studies on dexamethasone, a new synthetic steroid, in rheumatoid arthritis—a preliminary report. Arthritis Rheum. 1, 313–331 (1958).
12. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA-Approved Drugs. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=011664.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas Medicamentos: DECADRON. Available at: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2599200890158/?substancia=3528.
14. Samuel, S., Nguyen, T. & Choi, H. A. Pharmacologic Characteristics of Corticosteroids. J. Neurocritical Care 10, 53–59 (2017).
15. Diederich, S. et al. 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Types 1 and 2: An Important Pharmacokinetic Determinant for the Activity of Synthetic Mineralo- and Glucocorticoids. J. Clin. Endocrinol. Metab. 87, 5695–5701 (2002).
16. Koetz, K. R., van Rossum, E. F. C., Ventz, M., Diederich, S. & Quinkler, M. Bcl I polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with increased bone resorption in patients on glucocorticoid replacement therapy. Clin. Endocrinol. (Oxf). 78, 831–837 (2013).
17. Fauci, A. S. Mechanisms of the Immunosuppressive and Anti-Inflammatory Effects of Glucorcorticosteroids. J. Immunopharmacol. 1, 1–25 (1978).

18. Coutinho, A. E. & Chapman, K. E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. Mol. Cell. Endocrinol. 335, 2–13 (2011).
19. Rhen, T. & Cidlowski, J. A. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. N. Engl. J. Med. 353, 1711–1723 (2005).
20. Arabi, Y. M. et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 197, 757–767 (2018).
21. Li, H. et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. Leukemia 34, 1503–1511 (2020).
22. Stockman, L. J., Bellamy, R. & Garner, P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. PLoS Med. 3, e343 (2006).
23. Selvaraj, V., Dapaah-Afriyie, K., Finn, A. & Flanigan, T. P. Short-Term Dexamethasone in Sars-CoV-2 Patients. R. I. Med. J. (2013) 103, 39–43 (2020).
24. Horby, P. et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report. pre-print (2020).
25. Villar, J. et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir. Med. 8, 267–276 (2020).
26. Long, Y. et al. Clinical recommendations from an observational study on MERS: Glucocorticoids was benefit in treating SARS patients. Int. J. Clin. Exp. Med. 9, 8865–8873 (2016).
27. Arabi, Y. M. et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 197, 757–767 (2018).
28. Sociedade Brasileira de Infectologia. Informe da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) Sobre O Novo CoronavíRus N.10. 10 (2020).

APÊNDICE

Apêndice. Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE via Pubmed	(((((((((((((((((((("covid-19"[Text Word] OR "2019 novel coronavirus infection"[Text Word]) OR "covid19"[Text Word]) OR "coronavirus disease 2019"[Text Word]) OR "coronavirus disease 19"[Text Word]) OR "2019 ncov disease"[Text Word]) OR "2019 novel coronavirus disease"[Text Word]) OR "2019 ncov infection"[Text Word]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Text Word]) OR "wuhan coronavirus"[Text Word]) OR "wuhan seafood market pneumonia virus"[Text Word]) OR "covid19 virus"[Text Word]) OR "covid 19 virus"[Text Word]) OR "coronavirus disease 2019 virus"[Text Word]) OR "sars-cov-2"[Text Word]) OR "sars2"[Text Word]) OR "2019-ncov"[Text Word]) OR "2019 novel coronavirus"[Text Word]) OR (((((("spike"[All Fields] OR "spike s"[All Fields]) OR "spikes"[All Fields]) OR "spiking"[All Fields]) OR "spikings"[All Fields]) AND ((("glycoprotein s"[All Fields] OR "glycoproteins"[MeSH Terms]) OR "glycoproteins"[All Fields]) OR "glycoprotein"[All Fields])) AND "covid 19 virus"[Text Word])) OR (((((((("covid-19"[All Fields] OR "covid 2019"[All Fields]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields]) OR "2019-ncov"[All Fields]) OR "sars-cov-2"[All Fields]) OR "2019ncov"[All Fields]) OR (("wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND (2019/12/1:2019/12/31[Date - Publication] OR 2020/1/1:2020/12/31[Date - Publication]))) AND "virus spike glycoprotein"[Text Word])) OR "2019 ncov spike glycoprotein"[Text Word]) AND (((((((((((((("dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[Text Word]) OR "Decaject"[Text Word]) OR "decaject l a"[Text Word]) OR "decaject l a"[Text Word]) OR "decameth"[Text Word]) OR "decaspray"[Text Word]) OR "dexasone"[Text Word]) OR "dexpak"[Text Word]) OR "hexadecadrol"[Text Word]) OR "hexadrol"[Text Word]) OR "maxidex"[Text Word]) OR "methylfluorprednisolone"[Text Word]) OR "millicorten"[Text Word]) OR "oradexon"[Text Word])	11
Cochrane	ID Search #1 (covid-19):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #2 (2019 novel coronavirus infection):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #3 (covid19):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4 (coronavirus disease 2019):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5 (coronavirus disease-19):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #6 (2019 novel coronavirus disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 33 #7 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #8 (wuhan coronavirus):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #9 (wuhan seafood market pneumonia virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #10 (covid19 virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #11 (covid-19 virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #12 (coronavirus disease 2019 virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #13 (sars-cov-2):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #14 (sars2):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #15 (2019 novel coronavirus):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #16 (pike glycoprotein, covid-19 virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #17 (covid-19 virus spike glycoprotein):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #18 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 #19 MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees #20 (dexamethasone):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #21 (dexasone):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #22 (hexadecadrol):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #23 (hexadrol):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #24 (maxidex):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #25 (oradexon):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #26 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 #27 #18 AND #26	7

Embase	('covid 19':ti,ab,kw OR '2019 novel coronavirus infection':ti,ab,kw OR covid19:ti,ab,kw OR 'coronavirus disease 2019':ti,ab,kw OR 'coronavirus disease-19':ti,ab,kw OR '2019-ncov disease':ti,ab,kw OR '2019 novel coronavirus disease':ti,ab,kw OR '2019-ncov infection':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'wuhan coronavirus':ti,ab,kw OR 'wuhan seafood market pneumonia virus':ti,ab,kw OR 'covid19 virus':ti,ab,kw OR 'covid-19 virus':ti,ab,kw OR 'coronavirus disease 2019 virus':ti,ab,kw OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR '2019 ncov':ti,ab,kw OR '2019 novel coronavirus':ti,ab,kw OR 'pike glycoprotein, covid-19 virus':ti,ab,kw OR 'covid-19 virus spike glycoprotein':ti,ab,kw OR '2019-ncov spike glycoprotein':ti,ab,kw) AND ('dexamethasone'/exp OR dexamethasone:ti,ab,kw OR decaject:ti,ab,kw OR 'decaject l.a.':ti,ab,kw OR decameth:ti,ab,kw OR decaspray:ti,ab,kw OR dexasone:ti,ab,kw OR dexpak:ti,ab,kw OR hexadecadrol:ti,ab,kw OR hexadrol:ti,ab,kw OR maxidex:ti,ab,kw OR methylfluorprednisolone:ti,ab,kw OR millicorten:ti,ab,kw OR oradexon:ti,ab,kw)	22
BioRxiv/ MedRxiv	covid-19 AND dexamethasone	5